

**Antrag an die Ethikkommission der Universitätsklinik Magdeburg
auf Zustimmung zur Durchführung einer
klinischen Prüfung**

1. Titel des Projektes, § 7 Abs. 2 Nr. 2 GCP-V	Lokalablative Therapie hepatischer Malignome - Fernwirkung auf nicht behandeltes Tumorgewebe
Acronym	THIAMAT RAD309
Deutsches Register für Klinische Studien	DRKS00010560
2. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele (Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen), § 7 Abs. 2 Nr. 9 GCP-V	<p>Patienten mit primären oder sekundären Lebertumoren (Metastasen) bei denen aufgrund der hepatischen Tumorverteilung lokalablative Therapiemaßnahmen (LT) mittels HDR-Brachytherapie, Radiofrequenzablation (RFA) oder Mikrowellenablation (MWA) in mehr als einer Sitzung vorgesehen sind.</p> <p><u>Haupthypothese 1:</u> Die LT hepatischer Malignome führt zu einer Freisetzung von Tumorantigenen und triggert eine Immunantwort auf noch nicht behandeltes Tumorgewebe.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Vergleich der Anzahl tumorinfiltrierender Immunzellen vor und, je nach Anzahl der Therapiesitzungen, 2 (4, 6 usw.) Wochen nach LT hepatischer Malignome in noch nicht therapiertem Tumorgewebe.</p> <p><u>Haupthypothese 2:</u> Die LT hepatischer Malignome führt zu einer Freisetzung von Wachstumsfaktoren um eine kompensatorische Leberregeneration zu induzieren. Gleichzeitig führen die freigesetzten Faktoren zu einer verstärkten Proliferation noch nicht therapierten</p>

	<p>Tumorgewebes.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Abklärung der Konzentrationen freigesetzter Wachstumsfaktoren nach LT hepatischer Malignome und Korrelation mit der Wachstumstendenz noch nicht behandelter Tumoranteile innerhalb des therapiefreien Intervalls der einzelnen Eingriffe.</p> <p><u>Ferner erarbeiten von Basis-/Grundlagenwissen:</u></p> <p>-Analyse des Expressionsmusters von Wachstumsfaktorrezeptoren auf Tumorzellen vor und im Verlauf tumorablativer Maßnahmen.</p> <p>-Analyse des Expressionsmusters immunsupprimierender Liganden auf Tumorzellen vor und im Verlauf tumorablativer Maßnahmen.</p> <p>- Mutationsanalyse (KRAS, NRAS, BRAF, PKI3CA) der Tumorzellen aus Biopat und aus zirkulierenden Tumorzellen vor und im Verlauf tumorablativer Maßnahmen. (-->Mutationen genannter Proteine führen zu einer Autostimulation der Tumorzellen die keiner Wachstumsfaktoren bedarf).</p> <p>- Analyse zirkulierender Immunzellen nach tumorablativer Therapie hepatischer Malignome (Anzahl/Aktivität).</p> <p>- Isolierung von Tumorzelllinien aus Biopat für die Dauer der Studie (anschließend werden die Zelllinien vernichtet) und Proliferationsanalysen mit Patientenserum, welches vor und tumorablativer Maßnahmen gewonnen wurde.</p> <p>- Kultivierung von Tumorzelllinien mit Patientenserum,</p>
--	--

	<p>welches vor und im Verlauf tumorablativer Maßnahmen gewonnen wurde und Suche nach opsonierenden Antikörpern.</p> <p>Die zu messenden Parameter sind dem beigefügten MD1 Formular zu entnehmen.</p>
<p>3. Erläuterung der Bedeutung der Klinischen Prüfung, § 7 Abs. 3 Nr. 1 GCP-V</p>	<p>Lokalablative Therapiemaßnahmen hepatischer Malignome (Radiofrequenzablation, HDR-Brachytherapie, Mikrowellenablation) führen durch die Einwirkung physikalischer Noxen (ionisierende Strahlung, Hitze) zu einer Destruktion von Tumorgewebe. Je nach Tumorlokalisation, -morphologie und Verfahren kommt es hierbei auch zu einem mehr oder minder großen Flurschaden an gesundem Lebergewebe und einem im Verlauf kompensatorischen Leberwachstum bzw. einer Leberhypertrophie.</p> <p>Aus Tierversuchen und Untersuchungen bei Zuständen nach Hemihepatektomie beim Menschen ist bekannt, dass diese Wachstumsprozesse an der Leber durch bestimmte systemisch freigesetzte Wachstumsfaktoren (Mitogene) reguliert werden. Die Rezeptoren dieser Faktoren werden jedoch nicht nur auf funktionellem Lebergewebe, sondern auch auf zahlreichen Tumorzellen exprimiert, so dass zumindest hypothetisch ein wachstumsfördernder Reiz für noch nicht therapiertes Tumorgewebe (z.B. auf Metastasen der linken Leberseite nach rechtsseitiger Radioembolisation) angenommen werden kann.</p> <p>Auf der anderen Seite führen lokalablativ Therapiemaßnahmen durch die Destruktion des Tumors zu einer systemischen Freisetzung von starken Immunogenen (Tumorantigenen und Immunsystemtriggern, z.B. DAMPs), so dass davon ausgegangen wird, dass ablativ Therapieregime eine endogene Vaccinierung (Impfung) hervorrufen und</p>

	<p>damit eine immunologische Tumorabstoßung hervorrufen können. In Anbetracht der Therapieerfolge in der letzten Dekade mit Immunmodulatoren in Kombination mit Strahlentherapie beim Malignen Melanom und Bronchialkarzinom erscheint diese Annahme nicht ungerechtfertigt.</p> <p>Die Fernwirkung auf nicht behandeltes Tumorgewebe nach ablativer Tumorthherapie an einem anderen Ort - unabhängig ob wachstumsfördernd oder wachstumshemmend - wird "abscopal effect" genannt (wobei der Begriff sich in den letzten zwei Jahren zunehmend für die immunologische, wachstumshemmende Fernwirkung durchzusetzen scheint). Inwiefern lokalablatibe Maßnahmen hepatischer Malignome einen positiven oder negativen "abscopal effekt" provoziert ist nicht bekannt. Wissen hierrüber wäre in beiderlei Richtungen klinisch höchst relevant. Einer wachstumsfaktorbedingten Tumorphiliferation könnte mit Wachstumsfaktorinhibitoren oder Rezeptorblockern entgegengesteuert werden. Immunologische tumorderstrierende Prozesse könnten mit den neu auf den Markt drängenden Immunmodulatoren verstärkt werden.</p> <p>Leider liegen zurzeit weder für die eine noch für die andere Hypothese wissenschaftliche Daten vor, so dass die vorgestellte Studie als Pilotstudie konzipiert ist um Grundlagenwissen in diesem Bereich zu schaffen und um möglichen klinischen Folgestudien den Weg zu ebnen.</p> <p>Kernpunkt der Studie ist die Mehrzeitigkeit der ablativen Eingriffe bei denen die Möglichkeit der Biopsiegewinnung während der Ablationssondeneinlage eröffnet und damit ein direkter histologischer Einblick in das</p>
--	---

	<p>posttherapeutische Tumorverhalten ermöglicht wird. Aus diesem Grund werden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen das Therapieregime eine mehrzeitige lokalablative Vorgehensweise mittels RFA, HDR-Brachytherapie oder MWA vorsieht.</p> <p>Diese Situation liegt im Klinikalltag bei Patienten mit oligometastatischem Herdsetzungsmuster (ca. 3-7 Herde) vor bei denen die Therapie in einer Sitzung entweder für Patient oder für die Leber zu belastend wäre. Hierbei erfolgt die Biopsieentnahme beim in Seldinger Technik durchgeführten Einlegen der Ablationssonden durch den ohnehin gelegten Stichkanal.</p>
<p>4. Studiendesign (randomisiert, placebokontrolliert...), § 7 Abs. 3 Nr. 19 GCP-V</p>	<p>Beobachtungsstudie - prospektiv, einarmig, nicht randomisiert, unverblindet</p> <p>Einschluss von 60 Patienten mit primären oder sekundären (Metastasen) Lebertumoren bei denen aufgrund der hepatischen Tumorlast und Verteilung eine lokalablative Therapie (RFA, HDR-Brachytherapie oder MWA) der Leber in zwei oder mehr Sitzungen vorgesehen ist. Der Abstand zwischen den Therapiemaßnahmen erfolgt in der klinischen Routine für gewöhnlich in einem 2 wöchigen therapiefreien Intervall und wird für Studienzwecke unverändert beibehalten.</p>
<p>5. Bezeichnung und Charakterisierung, (auch Dosierung) der Prüfpräparate (Wirkstoff und Placebo) und ihrer Wirkstoffe, § 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V, § 7 Abs. 3 Nr. 19 GCP-V</p>	<p>entfällt</p>
<p>6. Beschreibung der vorgesehenen Behandlung/Untersuchungsmethoden und Dauer sowie evtl. Abweichungen</p>	<p>Die durchgeführten lokalablativen Verfahren (RFA, HDR oder MWA) entsprechen dem Routineverfahren bei entsprechender Lebermetastasierung. Es kommt</p>

<p>von den in der med. Praxis üblichen Behandlung/Untersuchungen, § 7 Abs. 3 Nr. 10 GCP-V</p>	<p>im Rahmen der Studie zu keiner Abweichung vom üblichen Therapieablauf.</p> <p>Die erste Biopsieentnahme erfolgt im Rahmen der ersten ablativen Therapie, die zweite Biopsieentnahme im Rahmen der zwei Wochen später durchgeführten ablativen Therapie, usw.... bis alle hepatischen Herde behandelt worden sind. Wie oben beschrieben erfolgt die Biopsieentnahme aus dem Stichkanal der Ablationssonde, die in Seldinger Technik eingelegt werden - es kommt somit zu keinem erhöhten Risiko für den Patienten. Die genannten Blutentnahmen erfolgen ebenfalls im Rahmen der klinischen Routine.</p>
<p>7. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Prüfungsteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen, § 7 Abs. 3 Nr. 2 GCP-V</p>	<p>Komplikationsmöglichkeiten bestehen in den Risiken der Intervention, die auch außerhalb der Studie im Rahmen der Routinebehandlung zum Tragen kämen: Blutung, Infektion, Abszess u.ä. Insofern ist kein höheres Risiko gegenüber Nichtstudienteilnehmern zu erwarten.</p>
<p>a. Voraussehbarer therapeutischer Nutzen für die Studienteilnehmer</p>	<p>keiner</p>
<p>b. Voraussehbarer medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen</p>	<p>Noch nicht abschätzbar.</p>
<p>c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten)</p>	<p>Es sind keine zusätzlichen Risiken oder Belastungen zu erwarten, die über die im üblichen diagnostischen und therapeutischen Prozedere involvierten Risiken hinausgehen.</p>
<p>8. Abbruch- und Aussetzungskriterien, § 7 Abs. 3 Nr. 17 GCP-V</p>	<p>Patienten, die ihre Einwilligung widerrufen, werden aus der Studie ausgeschlossen, die entnommenen Blut- und Gewebeproben werden vernichtet.</p> <p>Patienten bei denen eine zweite Therapiesitzung nicht erfolgt (z.B. aus Morbiditätsgründen).</p> <p>Ferner gelten folgende Ausschlusskriterien:</p>

	→ siehe Punkt 11
09. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen, § 7 Abs. 2 Nr. 10 GCP-V	<ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von 60 Patienten mit primären und sekundären (Metastasen) Lebertumoren männliche und weibliche Probanden • Alter ab 18 Jahren
10. Statistische Planung und Angabe sowie biometrische Begründung der Fallzahl, § 7 Abs. 2 Nr. 11 GCP-V	Da es sich hier um eine Pilotstudie handelt bei denen die Größen der zu untersuchenden Variablen unbekannt sind, ist die Planung der genauen Fallzahl problematisch. Untersuchungen an 60 Patienten erscheinen jedoch realistisch, was die Möglichkeit der Rekrutierung und der durch diese Fallzahl erreichen Aussagen angeht. Für die Datenbeurteilung werden deskriptive und analytische Verfahren der nichtparametrischen Statistik zur Anwendung kommen.
11. Rekrutierung: a. Darlegung und ggf. Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien , § 7 Abs. 3 Nr. 11 GCP-V	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre und sekundäre (Metastasen) Lebermalignome männlich oder weiblich, >18 Jahre • Indikation zur lokalen Ablation (RFA, HDR-Brachytherapie, Mikrowellentherapie) in zwei und mehr Sitzungen • Einverständnis an allen Studienprozeduren teilzunehmen • Unterschriebene Einwilligungserklärung • Chemotherapie pausiert seit min. 2 Wochen vor Einschluss • Cortisontherapie pausiert seit min 2 Wochen vor Einschluss <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation für lokale Ablationen an der Leber • Extrahepatische Tumormanifestationen die zur lokalen Ablation ausstehen

	<ul style="list-style-type: none"> • Lebenserwartung < 3 Monate • hepatische Tumorlast > 70% • chronische Infektionen (ausgenommen HBV/HCV Infektionen bei HCC Patienten) • ausgeprägter Aszites • Kontraindikationen für MRT-Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA), Röntgenkontrastmittel, MRT und CT • Z.n. Papillenresektion/DHC Stent/biliärer Manipulation • schwere kardiovaskuläre Erkrankungen (NYHA III/IV) • thrombotische oder embolische Ereignisse in den letzten 6 Monaten (Schlaganfall/TIA) • schwere Hämorrhagien in den letzten 3 Monaten • Immunsuppression (z.B. bei Z.n. Transplantation) oder HIV, insbesondere Cortisoneinnahme • Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen • Cortisondauertherapie
<p>b. Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung), § 7 Abs. 3 Nr. 9 GCP-V</p>	<p>Die Patienten werden den Einschlusskriterien entsprechend ausgewählt, über den Ablauf aufgeklärt und informiert. Nach der Einwilligung des Patienten erfolgt die Therapie in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin durch die Studienleiter und Studienärzte.</p>
<p>c. Bestätigung, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach § 12 und § 13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden; diese muss eine Erklärung enthalten, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden, § 7</p>	<p>Die Patienten unterschreiben eine Einverständniserklärung, in der sie sich zur Studienteilnahme bereit erklären. Weiterhin willigen sie nach ausführlicher Aufklärung darin ein, dass Ihre Daten für die Auswertung und anschließende Veröffentlichung in pseudonymisierter Form verwendet werden. Wird eine solche Zustimmung seitens des Patienten nicht gegeben, werden keine studienbezogenen Daten gespeichert oder ausgewertet.</p>

Abs. 2 Nr. 15 GCP-V.	
12. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen, welche minderjährig und/oder einwilligungsunfähig sind, § 7 Abs. 3 Nr. 3 GCP-V	Keine Einbeziehung.
13. Ggf. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen, § 7 Abs. 3 Nr. 4 GCP-V	Entfällt.
14. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist, § 7 Abs. 2 Nr. 12 GCP-V.	Entfällt.
15. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen, § 7 Abs. 3 Nr. 11 GCP-V.	Die Teilnahme an anderen Studien ist ein Ausschlusskriterium für diese Studie.
16. Angaben und Begründung der Höhe der Entschädigung für Studienteilnehmer, § 7 Abs. 3 Nr. 14 GCP-V	Es erfolgt keine Honorierung der Patienten.
17. Plan für die Weiterbehandlung und med. Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 2 Nr. 13	Nach bestem medizinischen Standard.

GCP-V	
18. Versicherung der Studienteilnehmer (Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer), § 7 Abs. 3 Nr. 13 GCP-V	Es ist keine Zusatzversicherung notwendig.
19. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll, § 7 Abs. 3 Nr. 12 GCP-V	Entfällt.
20. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes, § 7 Abs. 3 Nr.15 GCP-V	Im Sinne des Bundesdatenschutzgesetzes(BDSG) werden alle notwendigen Maßnahmen ergriffen den Einzelnen davor zu schützen, dass er durch den Umgang mit seinen personenbezogenen Daten in seinem Persönlichkeitsrecht beeinträchtigt wird. Die personenbezogenen Daten werden pseudonymisiert erfasst.
21. Angabe der Berufe von Prüfern, welche nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seiner Ausübung voraussetzenden Erfahrung in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufes rechtfertigen, § 7 Abs. 2 Nr. 6 GCP-V	Entfällt.
22. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und	Die erhobenen Befunde, Messergebnisse und alle gemäß Prüfplan erhobenen Daten werden in die Prüfbögen eingetragen. Die Anzahl und

<p>Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen, § 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V</p>	<p>Aufeinanderfolge der vorgesehenen Untersuchungen sind dem Prüfungsdesign zu entnehmen und entsprechen dem Routineverlauf. Der Datenumfang und der vorgesehene Zeitraum der Studie machen es erforderlich, sowohl das Studienmonitoring als auch die biometrische Auswertung durch eine Datenbank zu unterstützen. Dadurch soll ein zeitnahes Erfassen und Evaluieren der Studiendaten erreicht sowie eine kontinuierliche Kontrolle auf Datenvollständigkeit und -Richtigkeit garantiert werden. Mit der Datenbank ist es außerdem möglich, von Anfang an eine exploratorische Datenanalyse studienbegleitend durchzuführen.</p>
<p>23. Name und Anschrift des/der Prüfer/Hauptprüfer/Leiter der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 2 Nr. 5 GCP-V(sofern nicht in der Anlage aufgeführt)</p>	<p>Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. J. Ricke Stellvertreter, Koordinator: Dr. M. Powerski Prüfer: Dr. C. Heinze Prüfarzt: Jazan Omari Prüfarzt: Fr. I. Deppe</p> <p>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin Universitätsklinik Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p>
<p>24. Name und Anschrift der Einrichtungen, die als Prüfstellen oder Prüflabor in die klinische Prüfung einbezogen sind, vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 5 GCP-V (sofern nicht in der Anlage aufgeführt)</p>	<p>Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg</p>
<p>25. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung, § 7 Abs. 3 Nr. 5 GCP-V</p>	<p>Über das Forschungskonto der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin.</p>
<p>a. Finanzierungsquelle (Name und Sitz)</p>	<p>Keine</p>
<p>b. Höhe der Kosten</p>	<p>Keine</p>

c. Höhe der Kostenerstattung	Keine
26. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten, § 7 Abs. 3 Nr. 7 GCP-V (möglichst ein "financial disclosure statement" beifügen)	Kein wirtschaftliches Interesse
27. Hinsichtlich der Publikation zwischen dem Sponsor und Prüfer getroffene Vereinbarungen, vgl. § 7 Abs. 3 Nr. 16 GCP-V	Keine Vereinbarung
28. Name oder Firma und Anschrift, Tel., Fax und E-Mail des Sponsors (d.h. desjenigen, welcher die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung der Studie übernimmt) und ggf. seines in der EU oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters, § 7 Abs. 2 Nr. 4 GCP-V	Entfällt.
29. Ggf: Mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethikkommissionen anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethikkommission oder eine	Entfällt.

Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben, vgl. § 7 Abs. 2 Nr. 14 GCP-V.	
30. <i>Optional</i> : Angaben zur Bildung und Verfahrensweise des Data Safety Monitoring Boards (DSMB/DMB)	
31. <i>Optional</i> : Angabe zur Registrierung der geplanten Studie in Deutschland	
32. <i>Optional</i> : Zustimmungende Voten von Ethikkommissionen anderer EU-Mitgliedstaaten	
33. <i>Optional</i> : Wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben (Modul 2 Nr. 2)	
34. <i>Optional</i> : Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der laufenden und vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Wirksubstanz (Modul 2 Nr. 12)	
35. <i>Optional</i> : Maßnahmen zur Risikobeherrschung (Notfallausrüstung etc.)	
36. <i>Optional</i> : Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt/die Studienärztin zugleich der/die Behandelnde?) (Modul 2 Nr. 14)	
37. <i>Optional</i> : Dokumentationsverfahren (Verweis auf CRF-Bögen möglich)	CRF Bogen mit Prüfplan liegt vor

<p>38. <i>Optional:</i> Methoden, unerwünschte Nebenwirkungen festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie ??), (Modul 2 Nr. 17)</p>	
<p>39. <i>Optional:</i> Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Verschlüsselung der Daten von Studienteilnehmern, (Modul 2 Nr. 18)</p>	<p>Die Blut- und Gewebeproben werden anonymisiert gelagert und zwei Jahre nach Abschluss der Studie unwiederbringlich vernichtet.</p>
<p>40. <i>Optional:</i> Name oder Firma und Anschrift des externen Monitors (nach vgl. Art. 1 Abs. 4 RiLi 2001/20/EG i.V.m. Abschnitt: 5.18 der GCP/ICH-Guidelines ist ein ext. Monitoring vorgeschrieben)</p>	

Financial disclosure statement

Die Unterzeichner erklären, dass sie keinerlei finanzielle oder wirtschaftliche Interessen mit den Herstellern der Produkte verbindet, die im Rahmen der geplanten Studie zur Anwendung kommen.

Magdeburg, den 09.11.2016

Prof. Dr. med. Jens Ricke	
Dr. med. Maciej Powerski	

Ich versichere hiermit, dass die in diesem Antrag gegebenen Informationen richtig sind. Ich bin der Auffassung, dass es möglich ist, die o. g. Studie in Übereinstimmung mit dem Protokoll, den nationalen Rechtsvorschriften und den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis durchzuführen.

Prof. Dr. med. Jens Ricke

Adresse: Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,
Leipziger Strasse 44
39120 Magdeburg
Tel. 0391 – 67 13030
Fax. 0391 – 67 13029

Stempel und Unterschrift: